

# PUBERTAS TARDA

**Késői serdülés (Late puberty)**

**Késői / Hiányzó nemi érés**

**Delayed puberty**

Dr. Kovács József

SZTE Gyermekklinika, Szeged

## Irodalom

- ♦ Argente, J.: Diagnosis of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 95-100)
- ♦ Behrman, R.E.: NELSON - A gyermekgyógyászat tankönyve (1995)
- ♦ Brook, C.G.D.: Clinical Paediatric Endocrinology (1995)
- ♦ Brook, C.G.D.: Treatment of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 101-3)
- ♦ Péter F. (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (1995)
- ♦ Ságodi L.: Turner-szindróma
- ♦ Sólyom J.: Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok (1998)

## **Definíció**

- nincs serdülésre utaló jel a normális\* pubertas idejét +2 SD-vel meghaladó életkorban

(\* adott időszakban, meghatározott földrajzi terület népességének átlagos serdülési idejéhez hasonlítjuk)

- lassú / elégtelen a már megindult nemi fejlődés

## **Gyakorlati definíció**

### ◆ Lányokban:

- *késői*: Tanner = B1, P1 - 13 éves kor után
- *lassú*: Tanner < B3 - 14,5 éves kor után

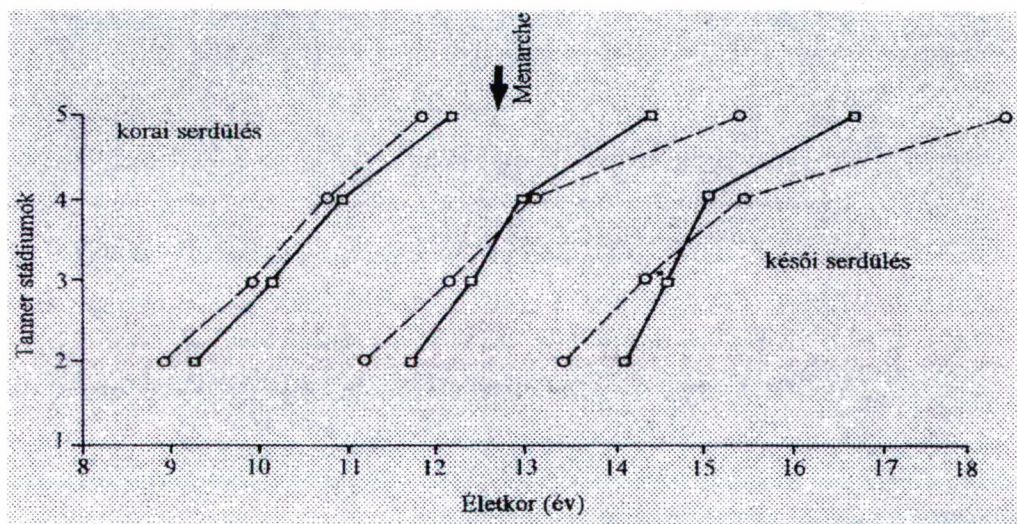
### ◆ Fiúokban:

- *késői*: Tanner = G1, testis < 4 ml - 13 éves kor után
- *lassú*: Tanner = P1, testis < 6 ml - 14,5 éves kor után

# Előfordulás / Gyakoriság

- ◆ előfordulási aránya : 1 : 150 serdülőkorú
- ◆ Fiú : Leány = 20 : 1  
(pubertas praecoxban 1 : 20)
- ◆ 14 éves életkorra a gyerekek 97 %-a mutat serdülésre utaló jelet
  - lányokban általában mellduzzanat
  - fiúkban a here növekedése

## Leányok korai / késői serdülése



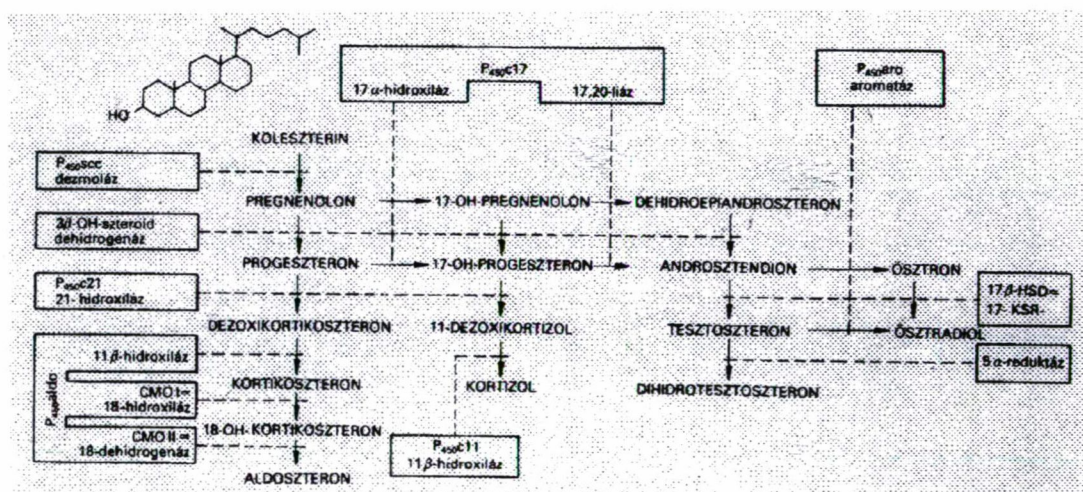
Az emlő (szaggatott vonal) és fanszőrzet (folyamatos vonal) fejlődési fokozatai az életkor függvényében

(Sólyom J.: Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok - 1998)

## Formái / Felosztása

- ◆ Pubertas hiánya ----- Pubertas késése
- ◆ A zavar (dysfunctio) lokalizációja alapján
  - centralis
  - gonadalis
  - hypothalamicus
  - célszervi (defektus)
  - hypophysealis
- ◆ Gonadotrop hormonszintek alapján
  - hypogonadotrop hypogonadismus (FSH / LH ↓)
  - hypergonadotrop hypogonadismus (FSH / LH ↑)
  - (- normogonadotrop - primaer amenorrhoea)

## A szteroidhormonok képződésének útja



Péter F. (szerk.): Gyermekek endokrinológiája algoritmusokkal - 1995 (5.1. Ábra)



## Etiológiai tényezők (1)

### ◆ Pubertas hiánya

- hypogonadotropizmussal járó állapotok  
(KIR-i / hypothalamikus / hypophysealis eredet)
- hypergonadotropizmussal járó kórképek  
(gonadalis eredet)
- más endokrin betegségek
  - CAH 17-OHD
  - primaer hypothyreosis
  - hyperprolactinaemia

## Etiológiai tényezők (2)

### ◆ Pubertas késése

másodlagos / következményes pubertas tarda

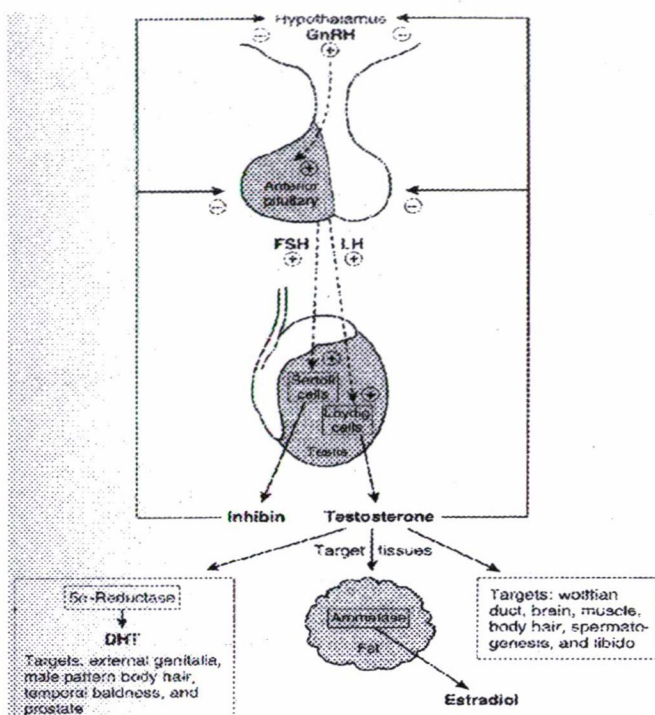
- krónikus / sorvasztó betegségek
- túlzott fizikai aktivitás (élsportolók)

primaer

- alkati lassú növény és késői serdülés
  - konstitucionális
  - idiopathiás

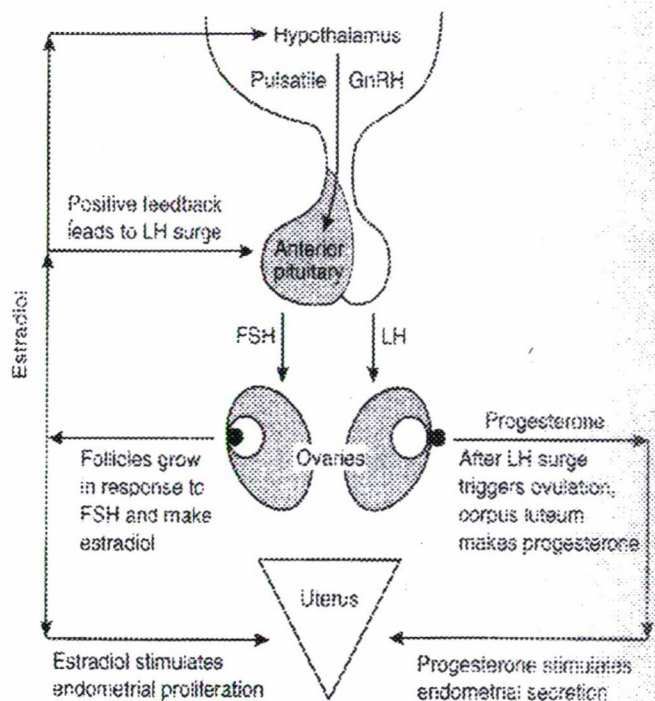
## A hypothalamo-hypophyseo-gonadalis tengely fiúkban

Niewoehner, C. B.:  
Endocrine pathophysiology  
Fig 11-1 / 173 old.

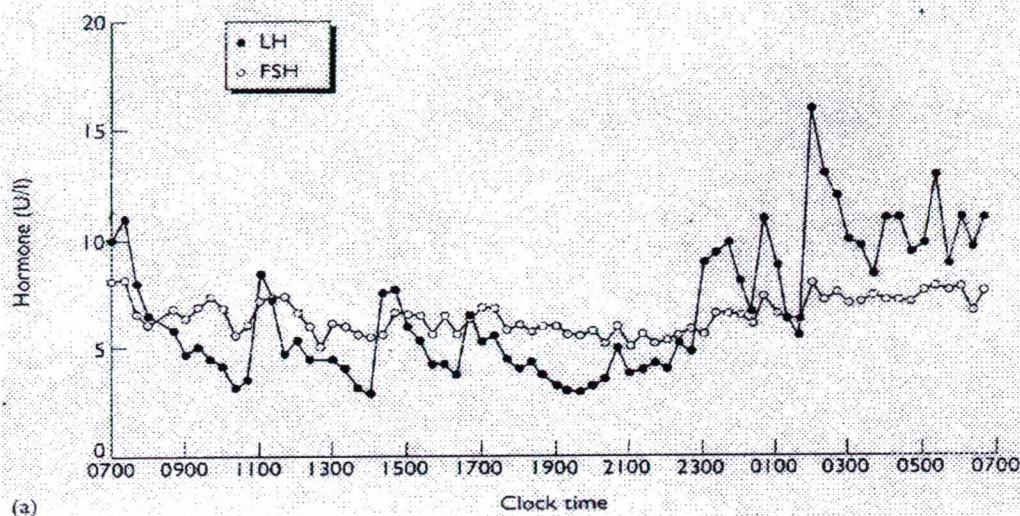


## A hypothalamo-hypophyseo-gonadalis tengely lányokban

Niewoehner, C. B.:  
Endocrine pathophysiology  
Fig 12-1 / 186 old.

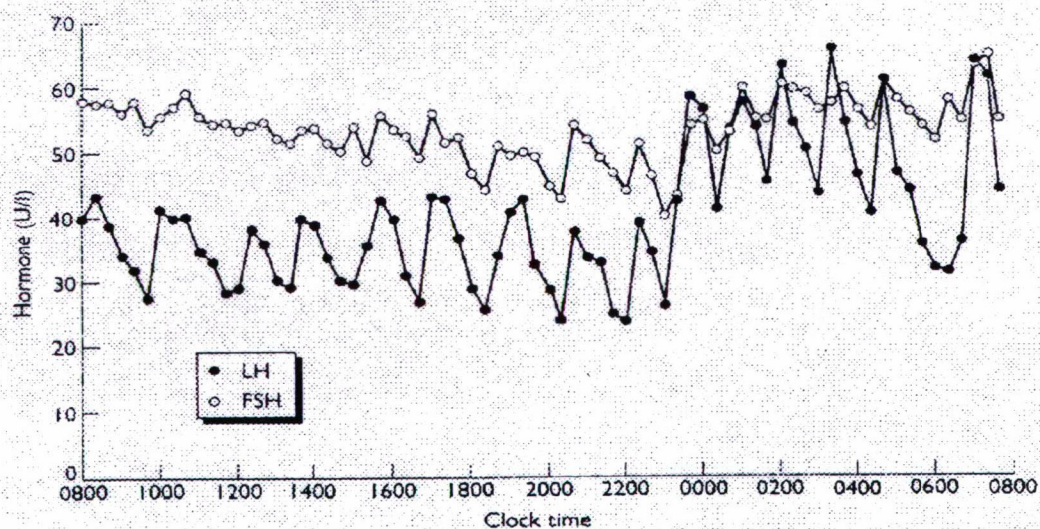


# Gonadotropin szekréció – normál pubertás



Brook, C.G.D.: Clinical Paediatric Endocrinology (1995)

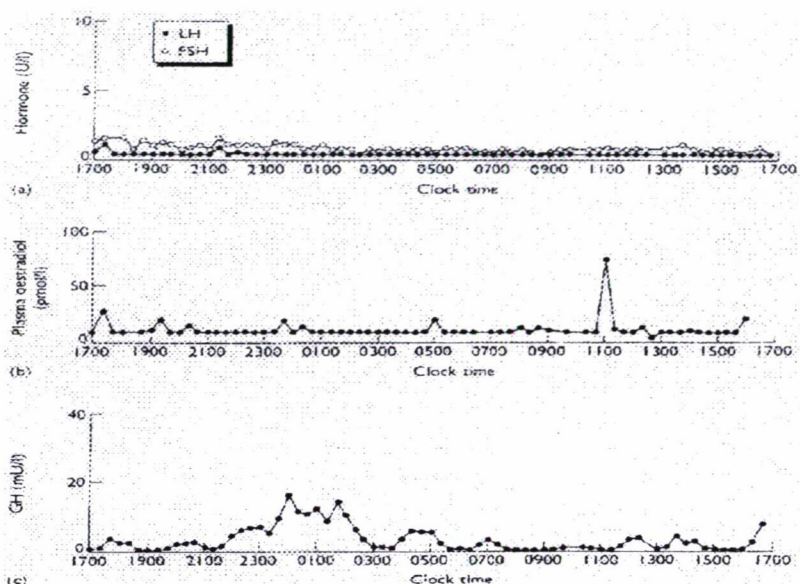
# Gonadotropin szekréció – pubertas tarda (gonadalis)



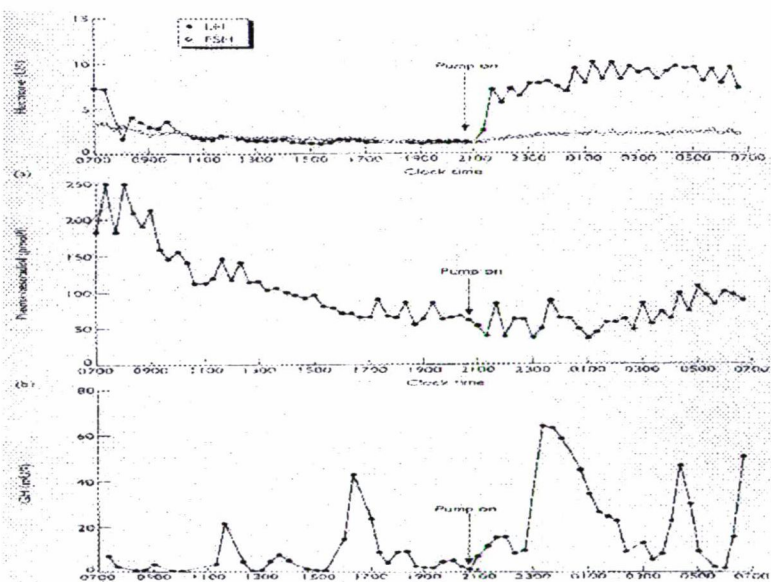
Brook, C.G.D.: Clinical Paediatric Endocrinology (1995)



# Hormonszintek centralis pubertas tardában



## GnRH kezelés után





# Hypogonadotropizmussal járó állapotok (LH és/vagy FSH alacsony - mindkét nemben)

## ◆ congenitális

- Kallmann-sy (*KAL-gén*)
- suprarenalis hypoplasia (*DAX1*)
- LH és/vagy FSH hiány (*Prop1*)
- panhypopituitarismus
- septo-opticus dysplasia (*Hesx1*)
- Prader-Willi-sy (*15q11*)
- Laurence-Moon-Biedl-sy

## ◆ szerzett

- KIR tumorok  
(craniopharingeoma, germinoma)
- KIR infekciók (tuberculosis)
- autoimmun betegség
- histiocytosis X (DI / GHD)
- műtét
- besugárzás / kemoterápia
- koponya-trauma

## Kallmann-sy.

### ◆ congenitalis hypothalamikus kórkép

(hypogonadotrop hypogonadismus + anosmia)

- ◆ X-hez kötött domináns (deletio az Xp22.3 helyen = KAL-gén)
- ◆ a GnRH-szekretáló neuronok migrációs zavara
- ◆ fiúkban 4 x gyakoribb
- ◆ együtt járhat: egyoldali vese-aplasia, iris coloboma, nagyothallás, középvonali anomáliák

## Prader–Willi-sy. (HHHO)

Hypotonia

Hypomentia

Hypogonadismus

Obesitas / Diabetes mellitus

## Laurence-Moon-Biedl-sy.

ment. retardatio

obesitas

polydactilia

retinitis pigmentosa

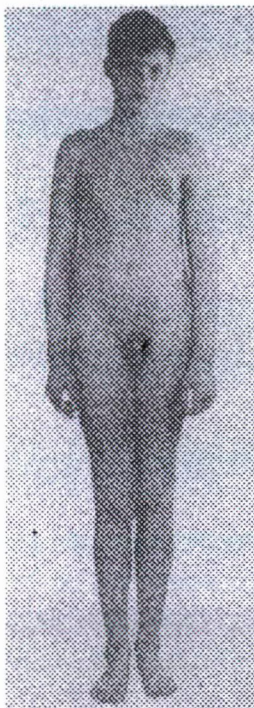
## Hypergonadotropizmussal járó állapotok (LH és / vagy FSH magas - fiúkban)

### ◆ congenitális

- Klinefelter-sy (XXY)
- gonad-dysgenesis (X0 /XY)
- androgén-bioszintézis zavarai  
(5-alpha-reductase hiány)
- androgén-receptor hibái (PAIS)
- anorchia
- kétoldali cryptorchizmus
- polymalformatios sy-k  
(Noonan-sy, Steiner-sy)

### ◆ szerzett

- kétoldali orchitis
- heretorzió
- traumás herekárosodás
- műtét (castratio, orchidopexia)
- besugárzás
- kemoterápia (citosztatikum)



## Klinefelter-sy.

(1:1000 / gynecomastia / eunuch alkat /  
tub. seminiferi dysgenesis/ oligophrenia)

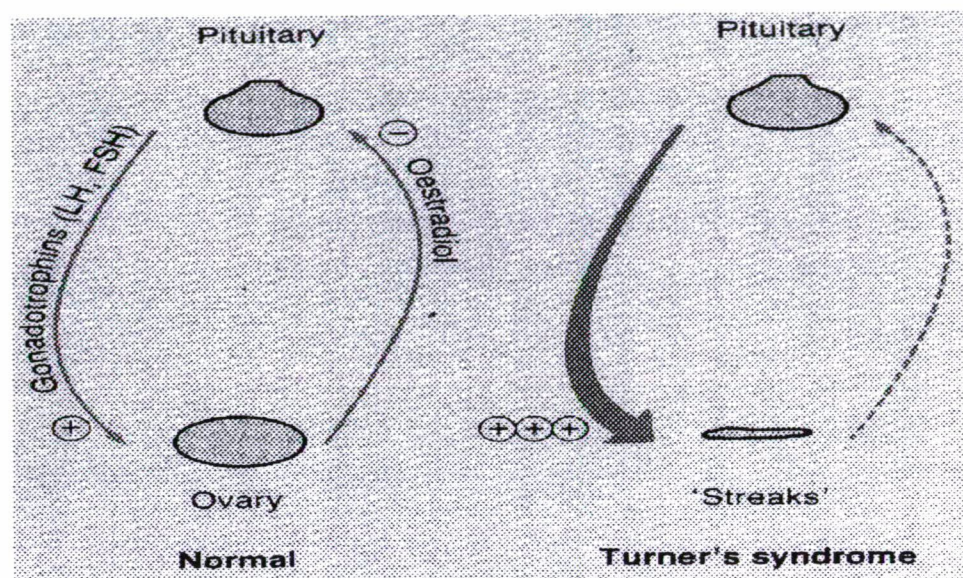


## Turner-sy. tünetei

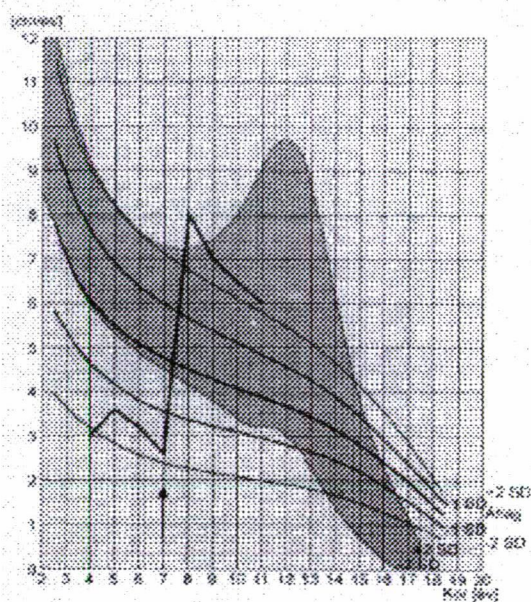
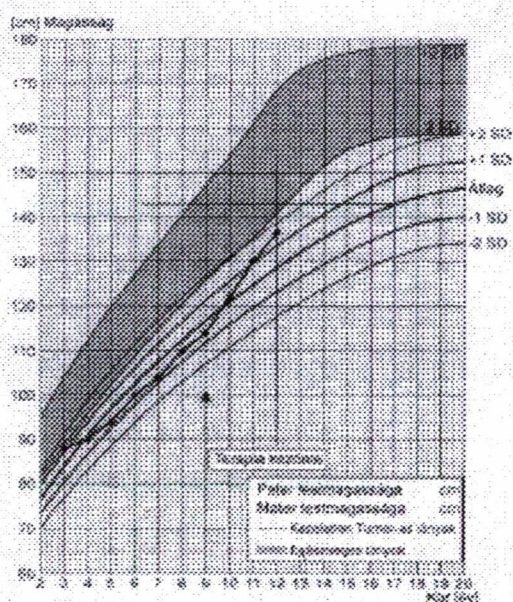
- ◆ Szem: ptosis, epicanthus, myopia, strabismus, nystagmus
- ◆ Fül: fülkagyló-deformitas, otitis media, halláskárosodás
- ◆ Száj: gótikus szájpad, micrognathia, fogzás-zavar
- ◆ Bőr: lymphoedema, pigmentzavar, szőrösödés, köröm dysplasia
- ◆ Nyak: pterygium, rövid / vastag nyak, mélyen lenövő haj
- ◆ Mellkas: széles / hordószerű mellkas, távoli, befele forduló mellbimbók
- ◆ Csontváz: cubitus valgus, rövid metacarpusok, scoliosis, csontdeformitas
- ◆ Szív: bal szívfél hibák (aorta stenosis / aneurysma, bicusp. billentyű)
- ◆ Vese: patkóvese, aplasia, üregrendszeri- / ureter- / éranomáliák
- ◆ Növekedés: intrauterin retardáció, alacsonynövés



# Turner-sy.: Hypophysis-gonad tengely



## Turner-sy. növekedési görbe – hGH th.



## Krónikus betegségeket kísérő pubertas tarda

- ◆ az életkilátások javulásával egyre gyakoribb
- ◆ a pubertas késése eltörpül az alapbaj mellett
- ◆ ok: - súlyos asthma (chr. steroid adás)
  - coeliakia / CF / chr. bélgyulladás (malnutritio)
  - chr. veseelégtelenség / nephrosis-sy.
  - leukaemia (thalassaemia)
  - anorexia / bulimia
- hypo-/hyperthyreosis, hyperandrogenismus, IDDM, hypercorticismus, hyperprolactinaemia, endocrinopathiák
- stressz, elégtelen táplálkozás, intenzív megterhelés

## A növekedés és serdülés konstitucionális késése

- ◆ norm. variáns ; teljes nemiérés - csak később !!
- ◆ kizárásos diagnózis - nincs organikus eltérés
- ◆ családi anamnézis 90%-ban pozitív
- ◆ pathog.: GnRH pulzus-generátor későbbi aktiválódása
- ◆ nemi szervek / laborleletek praepubertásra jellemzőek
- ◆ GH - IGF-1 tengely is érintett (intra-agonadális IGF-1 ↓)
- ◆ csontkor: retardált
- ◆ csont-mineralizáció ↓ praepubertásban (felnőttben nem!)

## **Pubertas tarda diagnózisa (1)**

- anamnézis (családi + egyéni)
- általános fizikális vizsgálat
- genitális vizsgálat (pubertas stádiumai)
- auxiológiai paraméterek

### **- egészséges**

- növekedési ütem
- csontkor
- vérkép, máj-/vesefunkció
- pajzsmirigyfunkció (TSH, T4)
- prolactin (CT / MRI, ha indokolt)
- gonadotropinok (bazális FSH, LH)
- karyotypus (ha szükséges)
- GnRH- / GH-stimulációs tesztek

### **- chr. betegség**

- egyéni kivizsgálás
- fizikális vizsgálat
- speciális laborvizsgálatok
- célzott therápia

## **Pubertas tarda diagnózisa (2)**

### **gonadotropinok** ⚡

- konstitucionális késés
- hypothalamus / hypophysis zavar
- differenciál diagnózis
- karyotypus
- molekuláris / genetikai vizsg.
- therápia (sex-steroidok)

### **gonadotropinok** ⬆

- gonad-szintű zavar
- differenciál diagnózis
- karyotypus
- molekuláris / genetikai vizsg.
- therápia (sex-steroidok)



# A pubertas tarda laboratóriumi vizsgálata

## LH-FSH

<i>magas</i>	<i>közel normális</i>	<i>alacsony</i>
primer hypogonadismus	konstitucionális későn érők	szekunder hypogonadismus
szexuálissteroidok hormoncitológia laparoszkópia, gonadbiopszia kromoszómavizsgálat	májenzimek kreatinin vércukorvizsgálat (terhelés is) vérkép (coeliakia, anaemia) csontkor, sella, CT, MRI szemészeti vizsgálat	LTH- stimulációs teszt (insulin hypoglycaemia) pajzsmirigy LTH mellékvese-funkció

Péter F. (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (1995)

## Női pubertas tarda / hypogonadismus hormonterápiája

<i>Hormon- készítmény</i>	<i>Alkalmazási forma</i>	<i>Alkalmazás módja</i>	<i>Dózis</i>	<i>Frekvencia</i>	<i>Indikáció</i>
ösztrogén	etiál- ösztrodíol	p. os	0,05-0,3 mg/kg	1/nap	szekunder nemileg fejlesztése
	konjugált ösztrogén	p. os	0,15-0,3 mg	1/nap	hosszú növekedési gyorsítás
anabolikus steroid	oxandrolone	p. os	0,05-0,1 mg/kg	1/nap	konstitucionális növekedési késés
GnRH	szintetikus decapetil	iv/sc. (pomp.)	25-250 ng/kg	60-120 perc	ovuláció kiváltása hypothalamicus eredetűen
hCG hMG	vizeletgo- nadotropin	im.	150 IU	2 hét	ovuláció kiváltása

Péter F. (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (1995)

## Pubertas indukció - fiúban

Brook, C.G.D.: Treatment of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 101-3)

### ◆ Testosterone esters:

50 ug i.m.	minden 6 hétben	4 hónapig
50 ug i.m.	4	4
100 ug i.m.	4	4
100 ug i.m.	3	4
100 ug i.m.	2	4

A továbbiakban (fenntartó adagként) 100 - 250 ug / 2 - 4 hét szükséges.

## Pubertas indukció - leányban

Brook, C.G.D.: Treatment of Late Puberty (Horm Res 1999, 51 (S3): 101-3)

◆ <u>Ethinil-oestradiol:</u>	2 ug / nap	(dg-tól vagy 8 éves kortól)
fokozatosan emelve	4 ug / nap	9
	6 ug / nap	10
	8 ug / nap	11
	10 ug / nap	12
	15 ug / nap *	13
	20 ug / nap	14

\* 6 havi kezelés után (vagy vérzés esetén) 30 ug levonolgestrol (progesteron) a hónap első 7 napján